



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Polipose Adenomatosa Familiar: Uma Revisão

Cláudio Gouveia

Abril'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Polipose Adenomatosa Familiar: Uma Revisão

Cláudio Gouveia

Orientado por:

Dr. Afonso Ramires

Abril'2017

RESUMO

O carcinoma colo-rectal é uma das neoplasias mais frequentes na sociedade ocidental, verificando-se que alguns destes doentes possuem uma predisposição hereditária. Existem várias síndromes genéticas que aumentam a predisposição para carcinoma colo-rectal, sendo a polipose adenomatosa familiar (PAF) a mais comum.

A PAF consiste numa doença autossómica dominante, caracterizada pelo desenvolvimento de centenas ou milhares de adenomas no recto e no cólon, sobretudo durante a segunda década de vida.

Esta revisão tem como objectivo compilar informação acerca da polipose adenomatosa familiar, nomeadamente a sua epidemiologia, a fisiopatologia, as manifestações clínicas, o diagnóstico, a vigilância, o tratamento, a quimioprevenção e por fim o prognóstico.

ABSTRACT

Colo-rectal cancer is one of the most common malignancies in the western world. A hereditary predisposition for this type of cancer is present in some of the patients affected. There are various genetic syndromes that increase the risk of developing colo-rectal cancer and out of those, familial adenomatous polyposis (FAP), is the most frequent.

FAP is an autosomal dominant disease that consists in the development of hundreds or thousands of colo-rectal adenomas, mainly during the second decade of a patient's life.

This review has the primary objective of compiling information on familial adenomatous polyposis, namely its epidemiology, physiopathology, clinical manifestations, diagnosis, vigilance, treatment, chemoprevention and prognosis.

PALAVRAS CHAVE

• Carcinoma colo-rectal • Polipose adenomatosa familiar • Neoplasia • Síndrome genética • Cirurgia geral

• Colo-rectal carcinoma • Familial adenomatous polyposis • Neoplasm • Genetic syndrome • General surgery

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	5
EPIDEMIOLOGIA	6
FISIOPATOLOGIA/GENÉTICA	6
FENÓTIPOS	8
CORRELAÇÃO FENÓTIPO-GENÓTIPO	9
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	9
MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS	9
MANIFESTAÇÕES NÃO GASTROINTESTINAIS	12
DIAGNÓSTICO	14
VIGILÂNCIA	15
TRATAMENTO	17
QUIMIOPREVENÇÃO	22
PROGNÓSTICO	23
BIBLIOGRAFIA	25

INTRODUÇÃO

O carcinoma colo-rectal é uma das neoplasias mais frequentes na sociedade ocidental, verificando-se que em cerca de 30% dos indivíduos com este cancro existe uma predisposição hereditária. Existem várias síndromes genéticas que aumentam a predisposição para carcinoma colo-rectal e que podem manifestar-se já na infância, sendo que a mais comum é a polipose adenomatosa familiar (PAF). Apesar da acessibilidade a vários instrumentos de diagnóstico, que incluem testes genéticos e rastreios endoscópicos, pode verificar-se uma elevada morbilidade e mortalidade nestes doentes, devido à incapacidade de chegar ao diagnóstico ou ao atraso do mesmo[1].

A polipose adenomatosa familiar é uma doença autossómica dominante, que é classicamente caracterizada pelo desenvolvimento de centenas ou milhares de adenomas no recto e no cólon, sobretudo durante a segunda década de vida. Quase todos os doentes com PAF que não são diagnosticados ou que não sejam submetidos a tratamento adequado desde uma fase precoce, vêm a desenvolver carcinoma colo-rectal. Contudo actualmente, é pouco frequente os doentes chegarem efectivamente a desenvolver carcinoma colo-rectal, uma vez que a maior parte destes são diagnosticados antes do surgimento de cancro [2]. A maior parte dos doentes com PAF apresenta uma mutação no gene APC (adenomatous polyposis coli), que está localizado no cromossoma 5q22. Apesar desta condição apresentar uma transmissão autossómica dominante, como referido anteriormente, verifica-se que até 25% dos doentes podem apresentar uma mutação de novo. É de notar que uma mutação patológica do gene APC possui uma penetrância de quase 100% para o desenvolvimento de polipose ao nível do cólon. Contudo não se identificam mutações no gene APC em cerca de 20% dos doentes com PAF clássica, sendo isto mais comum em doentes com mutações de novo. Existem doentes que apresentam uma forma mais ligeira da doença, designada polipose adenomatosa familiar atenuada, manifestando-se por uma polipose menos extensa e uma idade média de início dos sintomas mais tardia. Nesta forma da doença é mais frequente não serem identificadas mutações no gene APC [3]. Uma outra forma de vir a desenvolver PAF é através das mutações bi-alélicas do gene MUTYH, que está localizado no cromossoma 1p34. Estas são responsáveis por uma porção significativa de casos de PAF clássica que são negativos para mutação no gene APC e responsável por uma quantidade ainda maior de casos de PAF atenuada[1].

EPIDEMIOLOGIA

O carcinoma colo-rectal é uma das neoplasias mais frequentes na Europa, sendo que em Portugal é a segunda causa de morte por neoplasias malignas tanto nos homens (16,5%) como nas mulheres (14,6%) [4]. Aproximadamente 85% dos carcinomas colo-rectais são considerados esporádicos e 15% são hereditários. A polipose adenomatosa familiar é responsável por menos de 1% dos casos de carcinoma colo-rectal [5]. A incidência da PAF na população ocidental é de 1:8000 e é mais comum nos judeus Ashkenazi [6].

FISIOPATOLOGIA/GENÉTICA

As mutações na linha germinal da proteína APC (adenomatous polyposis coli) foram descritas pela primeira vez em 1991, como causadoras de polipose adenomatosa familiar com um padrão de hereditariedade autossómico dominante [7]. Mais tarde, em 2002, foi descoberto um outro gene envolvido no processo de polipose, o gene MUTYH (homólogo mutY). As mutações bi-alélicas deste gene apresentam um padrão de transmissão autossómico recessivo [8].

O gene APC é um onco-supressor que está localizado no cromossoma 5q21-q22. Este gene é constituído por 15 exões e o exão 15 possui mais de 75% da sequência de codificação da proteína APC, correspondendo ao alvo mais comum tanto para as mutações germinativas como para as somáticas. A proteína codificada pelo gene APC é constituída por 2843 aminoácidos (310KDa) e desempenha um papel fundamental na via de sinalização Wnt. Esta proteína multifuncional possui várias isoformas, surgindo no interior das células com a capacidade de interacção com numerosas moléculas diferentes [9]. A proteína APC desempenha a sua função onco-supressora através da regulação negativa da onco-proteína β -catenina. A activação da proteína APC leva à ubiquitinação e degradação da β -catenina, mantendo, deste modo, os seus níveis normais. Contudo na sua ausência ou na sua disfunção, este processo não ocorre e consequentemente há uma acumulação de β -catenina ao nível do núcleo celular que posteriormente interage com factores que promovem a transcrição de genes que estão envolvidos em vários processos celulares, nomeadamente a entrada da célula no ciclo celular, proliferação, migração, apoptose e progressão da célula. A proteína APC também está envolvida na estabilização dos microtúbulos, contribuindo para a estabilidade cromossómica. Podemos assim

concluir que a disfunção da proteína APC leva a uma segregação cromossómica deficiente e a um processo mitótico aberrante [10].

Num estudo realizado em 2007 foram detectadas mutações no gene APC em 80% dos doentes com mais de 1000 adenomas, em 56% de doentes com 100-999 adenomas, em 10% dos doentes com 20-99 adenomas e em 5% dos doentes com 10-19 adenomas [11]. Como já foi referido anteriormente a transmissão da PAF é autossómica dominante, contudo 25% dos doentes apresentam uma mutação de novo, ou seja, não possuíam história familiar da doença. Uma percentagem significativa dos casos de PAF com mutações de novo surgem num contexto de mosaicismo genético, estimando-se que chegue a 1/5 dos casos. Nestas situações apenas um subgrupo de células do indivíduo possuem a mutação[12].

Desde a identificação do gene APC já foram reportadas mais de 1100 mutações causadoras de PAF, sendo que a maior parte destas resultam numa proteína APC truncada, comprometendo deste modo a sua função. As mutações identificadas mais frequentes são: “*nonsense*” (28%), pequenas inserções (10%) e pequenas deleções (46%) [13].

Como foi referido anteriormente, as mutações bi-alélicas do gene MUTYH originam uma síndrome poliposa. Os doentes com esta síndrome apresentam uma grande variabilidade de manifestações clínicas, mas de um modo geral o número de pólipos adenomatosos presentes é inferior a 100 [10]. O gene MUTYH encontra-se no cromossoma 1p34.3-1p32.1 e contém 16 exões que codificam uma proteína com 535 aminoácidos. Esta proteína faz parte do sistema de reparação do DNA por excisão de bases. Este sistema é constituído por 3 proteínas (MUTYH, OGG1 e MTH1) e contribui para a protecção celular contra os efeitos mutagénicos do metabolismo aeróbico, sobretudo a oxidação da guanina que leva à formação de 8-oxoG. A activação deste sistema previne as mutações somáticas induzidas por 8-oxoG que possui uma grande afinidade para a adenina. O MUTYH é especificamente responsável pela remoção das adeninas erradamente emparelhadas com 8-oxoG [14]. É frequente a presença de mutações nos genes APC e KRAS em adenomas ou tumores associados a mutações MUTYH. Uma vez que os doentes com Polipose associada ao gene MUTYH podem apresentar pólipos convencionais ou pólipos serrados foi sugerida a existência de duas vias de carcinogénese distintas, uma que leva ao surgimento de adenomas convencionais, com mutações no gene APC e/ou

KRAS e uma outra via não-APC que leva ao desenvolvimento de pólipos hiperplásicos e adenomas serrados e sésseis com mutações KRAS [10].

Já foram detectadas mais de 80 mutações patogénicas no gene MUTYH, sendo a maior parte destas mutações “*missense*”. A maior parte das mutações ocorrem predominantemente em dois hotspots: p.Y179C no exão 7 e p.G382D no exão 13. Estas mutações originam cerca de 70-80% dos casos ao nível da Europa [15].

FENÓTIPOS

De acordo com as diferentes mutações no gene APC existem diferentes fenótipos de PAF. Com base no número de pólipos e a idade de início da doença, foram descritos dois grandes fenótipos de PAF, a PAF clássica e a PAF atenuada. A PAF clássica, que apresenta uma transmissão autossómica dominante, é caracterizada pela presença de centenas a milhares de pólipos adenomatosos no cólon e no recto. Os pólipos que são identificados na adolescência geralmente são de pequenas dimensões, aumentando progressivamente em tamanho e em número. Cerca de 50% dos doentes com PAF desenvolvem adenomas por volta dos 15 anos, aumentando esta percentagem para os 95% por volta dos 35 anos. O carcinoma colo-rectal ocorre inevitavelmente numa idade mais precoce do que nas formas esporádicas, surgindo em média por volta dos 35 anos, mas raramente ocorrem antes dos 20 anos. Já a PAF atenuada corresponde a uma variante da PAF com uma evolução mais benigna, caracterizada por um número mais reduzido de pólipos (10-99), com uma localização preferencialmente à direita no cólon, uma idade de início mais tardia e um menor risco de carcinoma colo-rectal (até 70%) [16].

Já o espectro clínico das mutações no gene MUTYH, este é heterogéneo e pode incluir vários fenótipos. Um dos fenótipos existente é o de PAF, que engloba a forma atenuada e clássica, detectando-se mutações bi-alélicas do gene MUTYH em cerca de 1/3 dos casos de PAF atenuada e em cerca de 10% dos casos de PAF clássica, sobretudo naqueles casos em que parece existir um padrão de transmissão recessivo [10]. Um outro fenótipo é a síndrome de polipose serrada, dado que a existência de pólipos serrados e adenomas é muito comum em doentes com polipose associada ao gene MUTYH. A síndrome de polipose serrada está presente numa minoria de doentes que possuem esta mutação. Este diagnóstico implica a existência de pelo menos 1 dos seguintes critérios: pelo menos 5 pólipos serrados proximais ao

cólon sigmoide em que pelo menos 2 têm um diâmetro superior a 10mm, qualquer número de pólipos serreados proximais ao cólon sigmoide num indivíduo com um familiar de primeiro grau com síndrome de polipose serreada e mais de 20 pólipos de quaisquer dimensões no cólon [17]. O desenvolvimento de carcinoma colo-rectal sem polipose associada é outro fenótipo das mutações do gene MUTYH, tendo-se verificado mutações bi-alélicas deste gene em 0,3%-2,0% da população com carcinoma colo-rectal. Posto isto as mutações do gene MUTYH devem ser tidas em consideração aquando da investigação de carcinoma colo-rectal de início precoce (antes dos 50 anos) [18].

CORRELAÇÃO FENÓTIPO-GENÓTIPO

Acredita-se que existe um espectro de polipose que é causado por mutações em diferentes regiões do gene APC [19]. De um modo geral verificou-se que o fenótipo clássico de mais de 100 pólipos adenomatosos está associado a mutações entre os codões 178 e 209 e entre os codões 409 e 1580, que correspondem aos exões 5-8, 9-14 e à primeira metade do exão 15. De acordo com a correlação entre o genótipo e o fenótipo, a PAF pode ser classificada em 3 categorias: polipose agressiva (início da doença mais precoce, maior número de pólipos e associada a mutações sobretudo do codão 1309), PAF atenuada (associada a mutações nas extremidades do gene APC) e PAF clássica (corresponde ao fenótipo intermédio, cujas mutações ocorrem nas restantes regiões do gene) [20].

No que diz respeito às mutações do gene MUTYH, verificou-se que os doentes que apresentam a mutação bi-alélica Y179C possuem uma actividade muito mais reduzida da MUTYH glicosilase e consequentemente um fenótipo muito mais agressivo (início da doença mais precoce e maior número de pólipos) [17].

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS

Os doentes com PAF podem apresentar hemorragias gastrointestinais, dor abdominal e diarreia, contudo a maior parte permanece completamente assintomática, até surgirem os sintomas de carcinoma colo-rectal. Ao nível do cólon e recto, a endoscopia flexível é considerada o “*gold standard*” para o rastreio de doentes com PAF, esta irá revelar a existência de numerosos pólipos adenomatosos. O número de pólipos é variável e os doentes podem ser classificados como tendo uma polipose

ligeira (100-1000 pólipos), ou uma polipose severa (mais de 1000 pólipos)[21]. Na PAF clássica os pólipos observados apresentam-se como pequenas lesões com relevo e de contornos redondos. Já na PAF atenuada, os pólipos apesar de também serem de pequenas dimensões (inferior a 1cm), têm uma aparência achatada, apresentando uma elevação mínima da mucosa[22]. A lesão patognomónica da PAF consiste num “adenoma unicriptal”, que corresponde a uma cripta única envolvida por epitélio adenomatoso[23]. O desenvolvimento adenomatoso geralmente inicia-se ao nível do recto e vai progredindo, acabando por envolver toda a mucosa do cólon [22]. A maior parte dos pólipos são tubulares, se bem que alguns podem ser túbulo-vilosos, já as lesões puramente vilosas são raras [23]. Os carcinomas são mais frequentes no cólon esquerdo, contudo podem surgir em qualquer porção do cólon. A maior parte parece desenvolver-se a partir dos pólipos pré-existentes, sobretudo daqueles que possuem maiores dimensões, com ulceração e contornos irregulares, apoiando, deste modo, a sequência adenoma-carcinoma[22].

No que diz respeito ao intestino delgado, este é o segundo local mais frequentemente envolvido na PAF, sendo o duodeno o local mais comum para o surgimento de lesões malignas. A vigilância endoscópica revela a existência de pólipos adenomatosos no duodeno em aproximadamente 50%-90% dos casos, sendo que a maior parte dos doentes desenvolve adenomas por volta dos 75 anos. Contudo a incidência de adenocarcinoma nesta zona é pouco frequente (1%-10%) [24]. O envolvimento do duodeno na PAF caracteriza-se pelo desenvolvimento de pólipos predominantemente na segunda porção com um efeito de “cluster” em torno da região peri-ampular. Em geral os pólipos são pequenos e assintomáticos, e em cerca de 42% dos casos observa-se uma papila duodenal proeminente e uma mucosa de aspecto granuloso, podendo existir lesões de maiores dimensões que aumentam o risco de obstrução ampular. Os microadenomas, que são patognomónicos de PAF, podem estar presentes nas papilas de aspecto normal desde os 20,5 anos, enquanto que os adenomas visíveis estão presentes por volta dos 52 anos. O risco de morte por adenocarcinoma peri-ampular é significativo (29%-32%). Dever-se-á recorrer ao sistema de classificação de Spigelman para avaliar a necessidade de intervenção cirúrgica. Em termos biopatológicos, os pólipos duodenais variam em tamanho desde microscópicos a 2cm, possuindo a maioria mais de 5mm. Estes pólipos, ao contrário dos gástricos, tendem a ser em menor número e de maiores dimensões. São tipicamente vilosos ou túbulo-vilosos com células “Paneth” e células endócrinas abundantes. Na maior parte dos

doentes, também podem ser observadas pequenas lesões polipóides no jejuno e no íleon [22].

Quanto ao estômago, pode-se verificar o aparecimento de lesões benignas, destas as mais frequentes são os pólipos das glândulas fúndicas e os adenomas gástricos [25]. Podem também surgir pólipos hiperplásicos e adenomas pilóricos, mas estas lesões são menos frequentes [24]. A idade de surgimento das manifestações gástricas é variável, contudo existem casos documentados do aparecimento de pólipos das glândulas fúndicas por volta dos 8 anos de idade, sendo que apenas aproximadamente 12% destes doentes são sintomáticos. Posto isto, constata-se que os sintomas não podem ser usados como um guia para iniciar a vigilância do tracto digestivo superior [26]. Os pólipos das glândulas fúndicas na PAF são morfológicamente semelhantes aos pólipos esporádicos e são compostos por mucosa gástrica foveolar polipóide, com glândulas oxínticas dilatadas, de aspecto quístico, rodeado por células parietais, células principais e células mucosas do colo. Ao contrário dos pólipos das glândulas fúndicas esporádicos, aqueles que surgem num contexto de PAF existem em maior número [24]. Já os adenomas gástricos, estes são geralmente aplanados ou sésseis e é raro serem múltiplos, tornando a sua identificação endoscópica mais difícil [27]. Os pólipos que aparecem num contexto de PAF mais frequentemente possuem displasia do que aqueles que surgem de forma esporádica, sendo a displasia de baixo grau mais frequente que a de alto grau [28]. O risco de desenvolvimento de displasia é directamente proporcional às dimensões dos pólipos e à presença de gastrite antral [25]. A maior parte dos doentes com displasia de baixo grau, demonstra uma pequena progressão para displasia de alto grau ou mesmo para adenocarcinoma. Isto indica que a displasia de baixo grau nos pólipos das glândulas fúndicas é uma doença estável, que não necessita de uma intervenção terapêutica agressiva [28]. Quanto ao adenoma gástrico, este é revestido por epitélio displásico foveolar ou intestinal. No segundo caso verifica-se uma maior incidência de displasia de alto grau e adenocarcinoma [22]. Quanto ao risco de carcinoma gástrico em doentes com PAF, este é baixo mas varia geograficamente. Na população ocidental o risco é inferior a 1% [24], mas já na população coreana e japonesa com PAF, o risco é 7-10 vezes maior que na população em geral [22].

O envolvimento da árvore biliar na PAF é pouco comum, mais ainda é complicado avaliar a frequência do envolvimento destas estruturas, pois a sua

avaliação não é sistemática no estudo da PAF. Contudo, num estudo realizado em 1983, verificou-se a existência de pólipos biliares em 2 de 34 casos de PAF [29].

Nos doentes com PAF verifica-se que existe uma maior incidência de pancreatite (19.2%), provavelmente secundária à obstrução ao nível da região ampular por adenoma ou por instrumentação endoscópica [30]. Mais ainda, já foi reportada a existência de neoplasias endócrinas, exócrinas e estromais neste contexto, sendo o adenocarcinoma pancreático a neoplasia mais frequentemente detectada [31].

Está demonstrado também que certas neoplasias hepáticas têm uma maior incidência em doentes com PAF. Estes doentes apresentam um risco de 750-7500 vezes maior de desenvolver hepatoblastoma [22]. Quanto aos adenomas hepáticos, estes são muito raros, havendo menos de 10 casos relatados na literatura. O carcinoma hepatocelular é também pouco frequente em doentes com PAF e quando existe, ocorre sobretudo em crianças[32].

Quanto ao envolvimento esofágico este é também pouco frequente no contexto de PAF [33].

Não existem registos de envolvimento primário do canal anal na PAF, contudo já foi relatado o aparecimento de manifestações secundárias às intervenções cirúrgicas. Após a realização de proctocolectomia com anastomose íleo-anal, a mucosa da bolsa criada e a mucosa abaixo da anastomose são potenciais regiões de transformação maligna. O carcinoma anal surge em cerca de 4% dos doentes após proctocolectomia com anastomose íleo-anal, desenvolvendo-se geralmente a partir de pólipos adenomatosos presentes na mucosa anal que foi preservada durante a cirurgia [22]. Contudo verificou-se uma redução do risco de adenocarcinomas e carcinoma anal em proctocolectomias com anastomose íleo-anal suturadas à mão na sequência de mucosectomia ano-rectal [34].

MANIFESTAÇÕES NÃO GASTROINTESTINAIS

Dado que existe uma grande variedade fenotípica em doentes com PAF, podem surgir lesões que envolvem órgãos que não fazem parte do sistema gastrointestinal.

A hipertrofia congénita do epitélio pigmentar da retina é uma manifestação extraintestinal muito comum. Este achado benigno ocorre em aproximadamente 70%-80% dos doentes. Esta lesão é assintomática e não demonstra progressão para malignidade, podendo ser observada através de fundoscopia[35]. A existência de

múltiplas lesões destas e com uma distribuição bilateral é uma manifestação típica da PAF, com uma especificidade de 95%-100% [36]. Como tal, é um excelente ponto de partida para o rastreio da PAF antes de avançar para os testes genéticos. Histologicamente, a hipertrofia congénita do epitélio pigmentar da retina caracteriza-se pela existência de células epiteliais com o dobro do tamanho das normais. Estas células aumentadas encontram-se preenchidas por grânulos de melanina e perderam a polaridade nuclear basal[37].

O carcinoma da tiroide pode também surgir associado à PAF, sendo o tipo papilar o mais frequente nestes doentes. Este geralmente é multifocal e confinado a um único lóbulo. De um modo geral, os carcinomas da tiroide associados à PAF apresentam um comportamento não agressivo, com uma baixa incidência de doença metastática e a uma baixa mortalidade. Por vezes podem surgir sob a forma de uma variante rara conhecida como carcinoma papilar cribiforme-morular da tiroide, que surge quase exclusivamente associado à PAF[38]. Estes carcinomas possuem uma arquitetura papilar típica com características citológicas patognomónicas como ausência de núcleos, pseudo-estratificação, sulcos nucleares e pseudo-inclusões[35].

Os tumores desmóides são um componente importante do fenótipo da PAF e surgem em cerca de 30% dos doentes que possuem uma mutação germinal no gene APC. A proliferação de fibroblastos leva à formação de lesões e tumores no interior do abdómen, podendo envolver o mesentério, a parede abdominal e locais extra-abdominais como os membros. A prevalência de tumores desmóides intra-abdominais e o efeito estimulante que a cirurgia tem sobre estes tumores, é o que distingue os desmóides associados à PAF dos esporádicos. Os tumores desmóides esporádicos são um tipo de tumor raro causado por mutações no gene da β -catenina, enquanto que aqueles que surgem no contexto de PAF são causados pela perda da função da proteína APC que por sua vez leva à acumulação de β -catenina[38]. O pico de incidência dos tumores desmóides na PAF corresponde à terceira década de vida [39]. Estes são localmente invasivos e são a segunda causa de morte nestes doentes. Isto deve-se ao grande número de complicações que surgem como consequência da agressividade local destes tumores ou das intervenções cirúrgicas necessárias para a sua remoção, que nem sempre são capazes de remover o tumor na totalidade [40]. Os factores de risco para o desenvolvimento de tumores desmóides incluem o trauma cirúrgico, o genótipo da PAF e a história familiar. Quanto às suas complicações, estas podem incluir obstruções intestinais, perfurações, hemorragias e formação de fístulas.

No que diz respeito à abordagem terapêutica, esta é complicada e varia de acordo com a localização do tumor, os sintomas, a extensão da doença e o padrão de crescimento [39].

É importante referir que a associação destas manifestações não gastrointestinais com a polipose intestinal originam síndromes características, nomeadamente a síndrome de Gardner e a síndrome de Turcot [41]. A síndrome de Gardner caracteriza-se pelos achados gastrointestinais da PAF juntamente com tumores desmóides e carcinomas da tiroide. Podem também estar presentes outras lesões como osteomas, que ocorrem geralmente na mandíbula e nos ossos longos; lipomas; anomalias odontológicas, como dentes impactados e dentes supranumerários e por fim quistos epidermóides que podem surgir no couro cabeludo, na face ou nos membros [35]. Já a síndrome de Turcot, esta consiste na associação da polipose intestinal à ocorrência de tumores no sistema nervoso central, sendo que o mais frequente é o meduloblastoma [39]. O meduloblastoma desenvolve-se a partir de células embrionárias e é um tumor cerebral agressivo, que surge sobretudo em crianças. Os doentes geralmente apresentam sintomas como cefaleias, mal-estar e vômitos devido ao aumento da pressão intracraniana [42].

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de PAF deve ser suspeitado em qualquer doente que possua 10 ou mais pólipos adenomatosos, independentemente da colonoscopia ter sido feita por rastreio ou por investigação de sintomas como hemorragias gastrointestinais, dor abdominal e/ou diarreia [43]. Os doentes que apresentam a forma atenuada da PAF, em que as manifestações surgem mais tardiamente do que nos doentes com PAF clássica, podem ser assintomáticos. Como tal o diagnóstico deve ser considerado se através do rastreio ou através de colonoscopias de “follow-up” forem detectados 10 ou mais adenomas ao longo da sua vida. O diagnóstico de PAF também deve ser excluído se o indivíduo tiver história de adenomas, tumores desmóides, carcinoma papilar da tiroide, hipertrofia congénita do epitélio pigmentar da retina, quistos epidermóides ou de osteomas [44].

Para fazer um diagnóstico definitivo de PAF é necessário recorrer a testes genéticos para a pesquisa de mutações na linha germinativa do gene APC, contudo, previamente aos testes genéticos deve-se oferecer aconselhamento genético aos doentes [45]. Existem vários testes genéticos a que se pode recorrer, nomeadamente a

sequenciação total do gene APC (teste com maior sensibilidade mas muito dispendioso), teste da proteína truncada (menos dispendioso mas menos sensível) e a análise de Southern blot [43]. Sugere-se que estes testes genéticos para a detecção de PAF e de polipose associada ao gene MUTYH, sejam realizados em indivíduos em que surjam 10 a 20 adenomas durante toda a sua vida. Quanto maior o número de adenomas detectados e quanto mais forte for a história familiar de polipose, maior a probabilidade de se tratar de PAF [45]. Se for detectada uma mutação, devem ser feitos testes genéticos específicos para essa mutação a familiares de risco do doente estudado. Isto inclui todos os parentes em primeiro grau do doente, bem como todos os familiares em primeiro grau daqueles que posteriormente são identificados como portadores da mutação. Mais ainda, os familiares em segundo grau também podem ser testados quando um membro da família se recusa a ser testado ou morre. Aconselha-se que as crianças em risco devam fazer rastreio genético por volta dos 10 anos, apesar desta idade poder ser ajustada com base na idade média de surgimento de pólipos na sua família [44]. Estes testes não são frequentemente recomendados a crianças com menos de 10 anos, a não ser que a sua realização altere a intervenção clínica. É o caso das famílias em que o diagnóstico de carcinoma colo-rectal é feito antes dos 20 anos, aqui recomenda-se a realização de testes genéticos 10 anos antes da idade do indivíduo mais novo da família a ter carcinoma colo-rectal [46].

No que diz respeito aos diagnósticos diferenciais, é necessário ter em atenção que a ocorrência de múltiplos adenomas colo-rectais pode também estar presente noutras perturbações para além da PAF. Podem surgir na polipose associada ao gene MUTYH, contudo neste caso a transmissão não será vertical dado ser uma doença autossómica recessiva. Mais ainda, as formas atenuadas de PAF podem dificultar o diagnóstico, pois o quadro clínico será muito semelhante ao da síndrome de Lynch ou mesmo ao surgimento de adenomas esporádicos. Serão apenas os testes genéticos que poderão fazer uma distinção definitiva entre PAF, polipose associada ao gene MUTYH e a síndrome de Lynch [44].

VIGILÂNCIA

Como foi referido anteriormente, os testes genéticos do gene APC são uma das estratégias de rastreio da PAF. Os indivíduos com história familiar de PAF devem ser submetidos a aconselhamento genético e a testes de rastreio entre os 10-12 anos de idade, para a identificação de mutações [47]. As estratégias de vigilância e de

tratamento devem ser baseadas na história pessoal do indivíduo. Posto isto, os doentes com história pessoal de PAF clássica devem ser submetidos a colectomia profiláctica na altura apropriada. Já os doentes sem manifestações mas com história familiar de PAF com uma mutação APC conhecida, devem realizar sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia a cada 12 meses a começar entre os 10 e 15 anos. No caso dos doentes que não possuem manifestações, mas têm história familiar de mutação, sem no entanto serem submetidos a testes genéticos, estes devem fazer o seguinte esquema de vigilância: colonoscopias anuais a começar entre os 10-15 anos, sendo que a frequência deve ir diminuindo a cada década em que não se encontre nada. Após os 50 anos, os doentes são aconselhados a realizar sigmoidoscopia a cada 5 anos [43].

Como também já foi referido anteriormente, um dos riscos da PAF, apesar de baixo, é o desenvolvimento de carcinoma gástrico a partir dos pólipos das glândulas fúndicas. Apesar do baixo risco, deve instituir-se um programa de vigilância para o evitar. Sendo assim, está recomendada uma esófagogastroduodenoscopia em indivíduos com PAF a partir dos 25 anos ou então antes da colectomia e esta deve ser repetida a cada 1 a 3 anos [48].

Outro factor que também deve ser tido em conta aquando da programação do esquema de vigilância é o risco de carcinoma no intestino delgado, mais precisamente no duodeno. A vigilância deve ser iniciada por volta dos 20-25 anos, sendo que o estudo endoscópico deve ser realizado a cada 2-3 anos [49]. Contudo, a duração dos intervalos entre cada observação vai depender da severidade dos adenomas ao nível do duodeno, sendo que esta severidade pode ser avaliada através dos critérios de Spigelman [43]. Este sistema de classificação é constituído por 5 estádios (0-IV), que depende de um score, que por sua vez resulta da soma de pontos que são atribuídos com base no número de pólipos, no seu tamanho, nas características histológicas e no grau de displasia. Quanto mais alto o estágio, maior é o risco de desenvolver carcinoma duodenal. Assim sendo, o esquema de vigilância e o tratamento devem ser adaptados consoante o estágio de Spigelman [50]. Deve ser feita então, uma vigilância endoscópica com visualização da papila duodenal, sendo que caso esta esteja aumentada deve ser feita uma biopsia da mesma. Poderá ser necessário recorrer à CPRE para verificar se existe envolvimento das vias biliares [51].

TRATAMENTO

Os doentes com PAF têm de ser submetidos a cirurgia devido à quase inevitável sequência adenoma-carcinoma, sendo que a cirurgia tem um impacto positivo na sobrevivência destes doentes. Certos genótipos estão associados a manifestações específicas e podem influenciar a severidade da polipose e consequentemente, estas associações devem ser tidas em conta na tomada de decisões de vigilância e nas abordagens terapêuticas.

As opções cirúrgicas que existem são as seguintes: colectomia total com anastomose íleo-rectal, protcocolectomia total com ileostomia terminal definitiva e proctocolectomia reconstrutiva com confecção de bolsa ileal [52].

No que diz respeito ao “timing” para a realização da cirurgia, não existe um consenso, contudo a maior parte dos doentes com PAF clássica são submetidos a cirurgia entre os 15 e 25 anos de idade. A ressecção é preferencialmente profiláctica e electiva, podendo ser planeada de acordo com as características do indivíduo e da sua família, bem como de acordo com as suas preferências. Uma vez que o risco de desenvolver carcinoma colo-rectal antes dos 20 anos é baixa, a cirurgia profiláctica pode ser adiada para ser realizada durante a segunda década de vida, após o estabelecimento da maturidade física, emocional e social [53]. Após o diagnóstico da PAF, nos casos mais severos (mais de 1000 pólipos no cólon e/ou mais de 20 pólipos no recto) em que já se verifique a existência de sintomas, recomenda-se que a cirurgia seja realizada imediatamente ou o mais cedo possível. A abordagem dos doentes que possuam história familiar de doença grave deve ser a mesma [54]. Noutras situações, o diagnóstico de PAF não implica a realização imediata da cirurgia. É o caso do doente jovem assintomático com polipose ligeira e que cumpre com o esquema de vigilância. Nestes casos, a decisão pessoal baseada no bem-estar psicológico do doente e da sua família, bem como nas suas preferências, pode ser tida em conta aquando do planeamento da cirurgia [55]. Quanto aos doentes que apresentam uma forma atenuada de PAF ou com história familiar desta, estes podem ser operados mais tarde, dado que o carcinoma colo-rectal geralmente só se desenvolve após os 50 anos de idade [56]. Uma outra razão para adiar a cirurgia é o diagnóstico pré-cirúrgico ou o tratamento de doentes de alto risco para o desenvolvimento de tumores desmóides, partindo do pressuposto que o risco de carcinoma colo-rectal ainda não seja muito significativo. Isto deve-se ao risco potencial do desenvolvimento de tumores desmóides poder complicar a cirurgia abdominal e ao facto da maior parte destes

tumores se desenvolver após cirurgia profiláctica, apesar de alguns doentes apresentarem tumores desmóides pré-cirúrgicos, que podem impossibilitar a colectomia [57].

O processo de escolha da abordagem cirúrgica deve ser adaptado à severidade da doença, à idade do doente, às suas condições clínicas e ainda à sua preferência pessoal. A experiência do cirurgião bem como as suas capacidades técnicas influenciarão também a decisão final [56].

A proctocolectomia total com ileostomia terminal definitiva é a abordagem menos comum, sendo que está reservada para as situações como carcinoma rectal baixo, disfunção do esfíncter anal, presença de um tumor desmóide mesentérico que impeça a construção da bolsa ileal ou quando é impossível trazer a bolsa até à pélvis [58]. Esta resulta na remoção total da mucosa do intestino grosso, e como tal é completamente protetora contra o carcinoma colo-rectal. Contudo termina com uma ileostomia permanente, tornando-a menos desejável como técnica profiláctica [59]. A frequência do follow-up endoscópico após a cirurgia vai depender da gravidade da polipose, sendo que o intervalo recomendado varia entre os 3 e 6 meses. Esta abordagem cirúrgica pode levar a profundas alterações em termos emocionais e de imagem no doente, relacionadas com a construção do estoma e com a possível disfunção sexual, resultante da manipulação pélvica [60].

A colectomia total com anastomose íleo-rectal foi a primeira técnica usada com intuito profiláctico na PAF, podendo ser realizada laparoscopicamente [61]. Esta está recomendada para os doentes em que se verifica a existência de poucos pólipos rectais, com PAF atenuada, com história familiar de doença de fenótipo ligeiro e para as mulheres jovens que pretendam engravidar. Esta abordagem não está indicada para os doentes que apresentam patologia rectal (adenomas com mais de 3 cm, com displasia de alto grau, com carcinoma ou com disfunção do esfíncter) nem com carcinoma no cólon [62]. A colectomia total com anastomose íleo-rectal permite poupar o recto e está associada a um menor risco de complicações e a uma melhor funcionalidade pós-operatória, com menor número total de dejeções, particularmente de dejeções nocturnas e menos casos de incontinência fecal [63]. Contudo, podem surgir adenomas e carcinomas no recto que é poupado, havendo necessidade de um follow-up intenso [59]. Após esta ressecção o risco de desenvolver carcinoma rectal depende de vários factores de risco tais como: a duração do follow-up, a idade e o local da mutação no gene APC [64]. Alguns doentes submetidos a esta cirurgia

podem vir a necessitar de proctocolectomia total mais tarde, por volta dos 40-50 anos com ileostomia permanente ou criação de uma bolsa ileal e anastomose íleo-anal [59]. Os doentes que realizam colectomia com anastomose íleo-rectal devem ser submetidos a sigmoidoscopias flexíveis a cada 6-12 meses, com remoção de todos os pólipos com mais de 5mm. A existência de uma polipose considerável ou pólipos com displasia de alto grau são indicações para uma proctectomia em segundo tempo [63].

No que diz respeito à proctocolectomia reconstrutiva, esta engloba várias etapas, nomeadamente uma colectomia total, proctectomia, mucosectomia, confecção de bolsa ileal com anastomose íleo-anal e por vezes uma ileostomia provisória. Num primeiro tempo procede-se à remoção da peça cirúrgica e realiza-se a mucosectomia do coto anorectal, de modo circunferencial, a partir da linha pectínea. Numa outra intervenção cria-se um reservatório, este geralmente tem uma forma de “J”, forma esta caracterizada por ser simples, rápida de produzir, de fácil encaixe na concavidade do sacro e de esvaziamento eficaz [65]. Após a criação da bolsa procede-se depois à realização da anastomose íleo-anal. Pode-se realizar também uma ileostomia provisória para desvio do conteúdo intestinal, que é encerrada num segundo momento cerca de 2 a 3 meses depois, após confirmação da integridade da bolsa e da anastomose [66]. Podem surgir várias complicações a partir da criação deste reservatório, nomeadamente fugas do conteúdo, obstruções e inflamação. As fugas do conteúdo da bolsa são mais frequentes no local da anastomose e podem levar a abscessos pélvicos e a sépsis. Já as obstruções, estas podem ser causadas por factores como estenoses e prolapsos[67]. Quanto à inflamação, esta é menos frequente em doentes com PAF, em comparação com os doentes intervencionados por doença inflamatória do intestino e pode ser idiopática ou secundária a infeção, isquemia, AINEs, autoimunidade, entre outros [68]. A proctocolectomia reconstrutiva implica uma dissecação pélvica com elevado risco de hemorragia, lesão dos nervos pélvicos e compromisso da fertilidade do doente. Todos os doentes do sexo masculino devem ser avisados que o risco de perda da função erétil e ejaculatória é de 1%-2% [69]. No sexo feminino ocorre também uma redução considerável da fertilidade que pode ser consequência de lesão nervosa, aderências ou perturbações de estruturas anatómicas [70]. Esta técnica está recomendada para os casos com genótipo severo, em que são identificados 20 ou mais pólipos rectais na altura da realização da colectomia[71]. Isto porque estes doentes apresentam um risco elevado de desenvolver polipose rectal severa, que implicará uma proctectomia secundária, caso se decida fazer uma

colectomia com anastomose íleo-rectal primeiro [63]. Nesta técnica discute-se se a anastomose íleo-anal deve ser suturada ou agraçada, sendo que quando é agraçada é mais fácil e rápida, promovendo uma melhor função quando comparado com a anastomose realizada com suturas manuais. Isto deve-se à menor manipulação do esfíncter e a preservação de um pequeno “cuff” rectal acima da anastomose. Contudo esta técnica com agraços está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de pólipos adenomatosos e possivelmente carcinoma colo-rectal, pois apresenta uma taxa de mucosa rectal residual, após a intervenção, maior que a técnica por sutura [72]. Quanto à mucosectomia, esta apesar de estar associada a um risco mais baixo de desenvolver carcinoma após a intervenção cirúrgica, o risco continua a existir, pois podem permanecer pequenas áreas residuais de mucosa após a intervenção [73]. Mais ainda, a mucosectomia está também associada a um pior outcome funcional [52]. É necessário continuar a fazer vigilância anual com endoscopia flexível para avaliar a bolsa íleo-anal para pesquisa de adenomas [59]. Apesar de se achar que a proctocolectomia reconstrutiva eliminaria o risco de carcinoma, existem evidências que podem surgir adenomas no interior da bolsa, este risco é de 7-16% após 5 anos, 35-42% após 10 anos e 75% após 15 anos [74]. Os adenomas no interior da bolsa são mais frequentes em doentes com mais de 50 anos ou naqueles que possuem mais de 1000 pólipos adenomatosos no cólon[75]. No caso de se verificar a existência de carcinoma no interior da bolsa, o doente deverá ser submetido a radioterapia neoadjuvante de curta duração seguido de ressecção da bolsa e anastomose íleo-anal [73].

É também importante referir que a abordagem laparoscópica dos doentes com PAF está associada a melhores resultados estéticos, a uma recuperação mais rápida e menos dolorosa, à existência de menos aderências, a maiores taxas de fertilidade e a uma restauração mais rápida da continuidade intestinal [71].

Nos casos em que os doentes se recusam a ser submetidos a cirurgia, estes doentes poderão ser controlados apenas endoscopicamente, apesar de não ser tão eficaz como a terapêutica cirúrgica [76]. O controlo apenas endoscópico da PAF apresenta algumas vantagens, nomeadamente o facto de poder ser feito em ambulatório, a ausência dos riscos associados à cirurgia, a manutenção da função intestinal e o menor risco de desenvolver tumores desmóides [77]. Num estudo realizado no Japão, em doentes com PAF que se recusaram a submeter a cirurgia e que realizaram apenas um controlo endoscópico com remoção periódica de pólipos, verificou-se que nenhum

desenvolveu carcinoma colo-rectal num período de follow-up de 5.1 anos. Sendo que o estudo concluiu que o controlo endoscópico dos doentes com PAF é viável e seguro, pelo menos a médio prazo [76].

No que diz respeito à polipose duodenal, as opções terapêuticas são endoscópicas ou cirúrgicas. As opções endoscópicas incluem a excisão por anzol, a ablação térmica, a fotocoagulação com árgon plasma e a terapia fotodinâmica. Contudo, verifica-se que a taxa de recorrência associada ao tratamento endoscópico é superior a 50% e está associada a um elevado risco de complicações como perfurações, hemorragias e pancreatite [78]. Nos doentes com apenas alguns pólipos duodenais (estádios I e II de Spigelman), o risco de desenvolver carcinoma é baixo e dado o elevado risco associado ao tratamento endoscópico, o tratamento fica limitado ao follow-up. Já os doentes com adenomas de grandes dimensões (superior ao estágio III de Spigelman), o risco de carcinoma é maior. Uma vez que é impossível remover todos os pólipos duodenais, uma abordagem apropriada consiste na remoção daqueles com maiores dimensões ou com displasia de alto grau. Contudo os pólipos duodenais são geralmente planos e de difícil excisão, sendo que uma injeção prévia com adrenalina poderá facilitar a sua remoção e prevenir perfurações e hemorragias[63]. Quanto à abordagem cirúrgica, esta inclui tratamento cirúrgico local (duodenectomia com polipectomia e/ou ampulectomia), duodenectomia com preservação do pâncreas e a pancreato-duodenectomia com preservação do piloro. O tratamento cirúrgico local está associado a um elevado risco de recorrência da polipose, contudo pode ser uma forma de adiar uma cirurgia mais invasiva em doentes jovens. Os doentes que apresentam doença no estágio IV em exames endoscópicos repetidos, têm indicação para pancreato-duodenectomia ou duodenectomia com preservação do pâncreas. Nestas duas técnicas a taxa de recorrência de pólipos é relativamente baixa [78].

As opções terapêuticas dos tumores desmóides incluem uma abordagem farmacológica (AINES e/ou anti-estrogénios), quimioterapia, excisão cirúrgica e radioterapia. Contudo, os tumores desmóides apresentam uma história natural variável, sendo que alguns regredem sem tratamento. Actualmente o tratamento de primeira linha de tumores desmóides intra-abdominais ou na parede abdominal é o Sulindac (300mg), geralmente em combinação com o Tamoxifeno (40-120mg) ou Toremifene (180mg) [79]. Os doentes com tumores intra-abdominais progressivos que não respondem ao tratamento de primeira linha, têm indicação para fazer quimioterapia (Doxorubicina e Dacarbazina ou Metotrexato e Vinblastina) ou

radioterapia [80]. Já os tumores da parede abdominal que não respondem ao tratamento farmacológico, não existe um consenso no que diz respeito ao seu tratamento, pois alguns cirurgiões defendem que a excisão cirúrgica deve ser a primeira abordagem, enquanto que outros advogam que a ressecção completa destes tumores não é possível e que o risco de recorrência é muito elevado. Não existe também concordância do papel da cirurgia nos tumores desmóides mesentéricos, pois alguns cirurgiões consideram que esta está contraindicada nestes doentes, devido ao risco de complicações graves (síndrome do intestino curto e hemorragia grave) e ao risco da cirurgia potenciar ainda mais o crescimento tumoral [81].

Quanto ao tratamento da polipose associada ao gene MUTYH, uma vez que muitos destes doentes apresentam um fenótipo ligeiro, muitas vezes é possível controlar a doença com excisão endoscópica dos pólipos. Se a cirurgia for mesmo necessária, geralmente uma colectomia total com anastomose íleo-rectal é suficiente. Em casos de polipose rectal severa, poderá ser mesmo necessária uma proctocolectomia reconstrutiva [82].

QUIMIOPREVENÇÃO

Existem várias razões que promovem o desenvolvimento de agentes quimiopreventivos para a população com PAF. Uma delas é a tentativa de adiar a cirurgia, pois existe morbilidade associada a esta intervenção e para além disso esta tem de ser realizada muito precocemente, o que afecta o desenvolvimento tanto físico como psicológico dos jovens doentes. Mais ainda, os agentes quimiopreventivos são necessários para prevenir o desenvolvimento de adenomas no recto poupado após colectomia total com anastomose íleo-rectal e para prevenir o surgimento de pólipos no intestino delgado [1].

A estratégia de tratamento mais comum até agora tem sido a inibição da enzima ciclo-oxigenase, através da utilização de AINEs como o Sulindac. A COX transforma o ácido araquidónico em prostaglandinas, que estão envolvidas na proliferação e apoptose celular. A sua inibição diminui os níveis de prostaglandinas e consequentemente diminui a proliferação celular, mais ainda os AINEs induzem a apoptose [83]. Já vários estudos demonstraram que o Sulindac está associado a uma redução do número e do tamanho de pólipos tanto a nível colo-rectal como a nível duodenal, quando comparado com placebo. Contudo, era frequente existir recidiva

após cessação da administração do fármaco [84]. Porém, esta fármaco apresenta efeitos adversos que incluem toxicidade gastrointestinal e erosões rectais.

Devido a estes efeitos adversos e à necessidade de procura de opções mais eficientes, começaram a ser estudados os inibidores da COX-2. Esta enzima está envolvida no processo inflamatório e na tumorigénese e é intensamente induzida na sequência adenoma-carcinoma [1]. O inibidor da COX-2 Celecoxib, quando administrado em doses de 200mg ou 400mg duas vezes ao dia durante três anos, estava associado a uma redução significativa da incidência de adenomas no recto e no cólon. Infelizmente, este mesmo estudo evidenciou um risco aumentado de eventos cardiovasculares com ambas as doses, o que criou alguma preocupação na sua utilização [85]. Também já foi demonstrado que o Celecoxib reduziu significativamente a polipose duodenal em doentes com PAF após um tratamento de 6 meses [86].

Dadas as preocupações acerca dos efeitos adversos e dos efeitos secundários a longo prazo desconhecidos do Celecoxib, foram explorados outros agentes. É o caso dos ácidos gordos poli-insaturados Omega (u)-3, que são encontrados no peixe e incluem ácidos gordos essenciais como o ácido α -linolénico e metabólitos como o ácido eicosapentaenóico [87]. Já se verificou que os ácidos gordos poli-insaturados Omega (u)-3 demonstram evidência pré-clínica de prevenção do cancro colo-rectal. Verificando-se que as populações que apresentam um consumo de peixe maior do que de gordura animal, possuem uma menor incidência deste cancro [88].

Um outro agente estudado foi a aspirina, que inibe tanto a COX-1 como a COX-2, sem o risco cardiovascular associado ao Celecoxib. Tendo sido já demonstrado que a administração de baixas doses de aspirina, apresenta uma tendência para a diminuição das dimensões dos pólipos colo-rectais de doentes com PAF, quando comparado com o grupo de controle [89].

PROGNÓSTICO

O grande objectivo é o diagnóstico genético pré-sintomático dos portadores de mutação no gene APC. Isto levará a uma melhoria da prestação de cuidados clínicos e à prevenção de morte prematura por cancro ou outras complicações da PAF. Os doentes com PAF possuem um risco de 100% de carcinoma colo-rectal, risco este que é drasticamente reduzido quando os doentes são submetidos a um programa de rastreio-tratamento. Após a realização da proctocolectomia, o risco de cancro ampular

e duodenal é significativo e requer vigilância crónica do trato gastrointestinal superior, que já demonstrou salvar muitas vidas [2]. Quanto aos tumores desmóides, estes têm de ser identificados quando ainda são de pequenas dimensões e não causam perturbações locais. Estes factos anteriormente referidos são muito importantes, dado que o cancro duodenal e os tumores desmóides são a principal causa de morte dos doentes com PAF, após o risco de carcinoma colo-rectal ter sido removido por realização de proctocolectomia total [40].

Não nos podemos esquecer também das questões sociais, psicológicas e fisiológicas associadas ao diagnóstico da PAF. A colectomia bem como as alterações dos hábitos intestinais que dela resultam, levam frequentemente a alterações dietéticas que podem ser desequilibradas e levar a deficiências minerais e vitamínicas. É o caso da deficiência da vitamina B₁₂, que resulta do trânsito intestinal acelerado, da ressecção ileal e da proliferação bacteriana ascendente. Todos estes problemas requerem um follow-up sistemático e cuidados continuados [2].

BIBLIOGRAFIA

1. Septer. S, Lawson. C, Anant. S et al (2016) Familial adenomatous polyposis in pediatrics: natural history, emerging surveillance and management protocols, chemopreventive strategies, and areas of ongoing debate. *Familial Cancer*. DOI: 10.1007/s10689-016-9905-5.
2. Elizabeth H, Dani B, Paul R. (2009) Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 4:22.
3. Ibrahim A, Barnes DR, Dunlop J, Barrowdale D, Antoniou AC, Berg JN (2014) Attenuated familial adenomatous polyposis manifests as autosomal dominant late-onset colorectal cancer. *Eur J Hum Genet* 22(11):1330–1333.
4. Pinto, C. G., Paquete, A. T., & Pissarra, I. (2010) Colorectal cancer in Portugal. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*, 10 Suppl 1, S65–73.
5. Agatea. L, Crotti. S, Ragazzi. E et al. (2015) Peptide patterns as discriminating biomarkers in plasma of patients with familial adenomatous polyposis. *Clinical Colorectal Cancer*, Vol. 15, No. 3, e75-92.
6. Boursi B, Sella T, Liberman E, Shapira S, David M, Kazanov D, Arber N, Kraus S (2013) The APC p. I1307 K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews. *Eur J Cancer* 49(17): 3680–3685. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.040.
7. Nishisho. I, Nakamura. Y, Miyoshi. Y, et al. (1991) Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science*. 253(5020):665–669.
8. Al-Tassan. N, Chmiel. NH, Maynard. J, et al. (2002) Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T: a mutations in colorectal tumors. *Nat Genet*. 30(2):227–232.
9. Lipton L, Tomlinson I. (2006) The genetics of FAP and FAP-like syndromes. *Fam Cancer*. 5(3):221–226.
10. Leoz. M, Carballal. S, Moreira. L, et al. (2015) The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. *The Application of Clinical Genetics*. 8 95-107.
11. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, et al. (2007) Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated

- familial adenomatous polyposis. *Clin Genet*.71(5): 427–433.
12. Necker J, Kovac M, Attenhofer M, et al. (2011) Detection of APC germ line mosaicism in patients with de novo familial adenomatous polyposis: a plea for the protein truncation test. *J Med Genet*.48(8):526–529.
 13. Hegde M, Ferber M, Mao R, et al. (2014) Working Group of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis). *Genet Med*. 16(1):101–116.
 14. Yamaguchi S, Ogata H, Katsumata D, et al. (2014) MUTYH-associated colorectal cancer and adenomatous polyposis. *Surg Today*. 44(4): 593–600.
 15. Nielsen M, Joerink-van de Beld MC, Jones N, et al. (2009). Analysis of MUTYH genotypes Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients With MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology*. 136(2):471–476.
 16. Carballal S, Leoz M-L, Moreira L, et al. (2014) Hereditary colorectal cancer syndromes. *Colorectal Cancer*. 3(1): 1–20.
 17. Guarinos C, Juárez M, Egoavil C, et al. (2014) Prevalence and characteristics of MUTYH-associated polyposis in patients with multiple adenomatous and serrated polyps. *Clin Cancer Res*. 20(5):1158–1168.
 18. Segui N, Navarro M, Pineda M, et al. (2015) Exome sequencing identifies MUTYH mutations in a family with colorectal cancer and an atypical phenotype. *Gut*.64(2):355–356.
 19. Leppert M, Burt R, Hughes JP, et al. (1990) Genetic analysis of an inherited predisposition to colon cancer in a family with a variable number of adenomatous polyps. *N Engl J Med*. 322(13):904–908.
 20. Newton KF, Mallinson EK, Bowen J, et al. (2012) Genotype-phenotype correlation in colorectal polyposis. *Clin Genet*. 81(6):521–531.
 21. Ginsberg GG, Gostout CJ, Kochman ML, et al. (2012) Colonoscopic polypectomy, mucosal resection, and submucosal dissection. In: Ginsberg Gregory G, Gostout Christopher J, Kochman Michael L, Norton Ian D, eds. *Clinical gastrointestinal endoscopy*. 2nd edn. St. Louis, Missouri: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 467e88 [Chapter 36].
 22. Hagen CE, Setia N, Lauwers GY. (2015) Familial adenomatous polyposis: a

- review of gastrointestinal manifestations. Mini-symposium: Pathology of Hereditary Gastrointestinal Neoplasia, 21:4.
23. Clouston AD, Walker NI. (2013) Polyps and tumor-like lesions of the large intestine. In: Shepherd Neil A, Warren Bryan F, Williams Geraint T, Greenson Joel K, Lauwers Gregory Y, Novell Marco R, eds. *Morson and Dawson's gastrointestinal pathology*. 5th edn. Wiley-Blackwell; 647.
 24. Wood LD, Salaria SN, Cruise MW, et al. (2014) Upper GI tract lesions in familial adenomatous polyposis (FAP): enrichment of pyloric gland adenomas and other gastric and duodenal neoplasms. *Am J Surg Pathol*; 38: 389e93.
 25. Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, et al. (2008) Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 6: 180e5.
 26. Shibata C, Ogawa H, Miura K, et al. (2013) Clinical characteristics of gastric cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Tohoku J Exp Med*; 229: 143e6.
 27. Ngamruengphong S, Boardman LA, Heigh RI, et al. (2014) Gastric adenomas in familial adenomatous polyposis are common, but subtle, and have a benign course. *Hered Cancer Clin Pract*; 12: 4. <http://dx.doi.org/10.1186/1897-4287-12-4>.
 28. Arnason T, Liang WY, Alfaro E, et al. (2014) Morphology and natural history of familial adenomatous polyposis-associated dysplastic fundic gland polyps. *Histopathology*; 65: 353e62.
 29. Jarvinen HJ, Nyberg M, Peltokallio P. (1983) Biliary involvement in familial adenomatosis coli. *Dis Colon Rectum*; 26: 525e8.
 30. Ma T, Jang EJ, Zukerberg LR, et al. (2014) Recurrences are common after endoscopic ampullectomy for adenoma in the familial adenomatous polyposis (FAP) syndrome. *Surg Endosc*; 28: 2349e56.
 31. Elkhawily A, Gottlieb K. (2008) The pancreas in familial adenomatous polyposis. *JOP*; 9: 9e18.
 32. Toiyama Y, Inoue Y, Yasuda H, et al. (2011) Hepatocellular adenoma containing hepatocellular carcinoma in a male patient with familial adenomatous polyposis coli: report of a case. *Surg Today*; 41: 1442e6.
 33. Gatalica Z, Chen M, Snyder C, et al. (2014) Barrett's esophagus in the patients with familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer*; 13: 213e7.

34. Ozdemir Y, Kalady MF, Aytac E, et al. (2013) Anal transitional zone neoplasia in patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy and IPAA: incidence, management, and oncologic and functional outcomes. *Dis Colon Rectum*; 56: 808e14.
35. Waller A, Findeis S, Lee MJ. (2015) Familial adenomatous polyposis. Hereditary cancer syndromes in children. *Journal of pediatric genetics*. 2146-4596.
36. Morton DG, Gibson J, Macdonald F, et al. (1992) Role of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in the predictive diagnosis of familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*; 79(7): 689–693.
37. Parsons MA, Rennie IG, Rundle PA, et al. (2005) Congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium: a clinico- pathological case report. *Br J Ophthalmol*; 89(7): 920–921.
38. Church J, Xhaja X, LaGuardia L, et al. (2015) Desmoids and genotype in familial adenomatous polyposis. *Diseases of the colon & rectum*, volume 58: 4.
39. Buecher B. (2016) Colorectal adenomatous polyposis syndromes: genetic determinismo, clinical presentation and recommendations for care. *Bulletin du cancer*; 103: 199-209.
40. Truta B, Allen BA, Conrad PG, et al. (2003) Genotype and phenotype of patients with both familial adenomatous polyposis and thyroid carcinoma. *Fam Cancer*; 2(2):95–99.
41. Campos FG, Martinez CA, Novaes M, et al. (2015) Desmoid tumors: clinical features and outcome of an unpredictable and challenging manifestation of familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer*; 14: 211–9.
42. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al. (2011) Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol*; 29(11): 1408–1414.
43. Aihara H, Kumar N, Thompson CC. (2014) Diagnosis, surveillance and treatment strategies for familial adenomatous polyposis: rationale and update. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 26: 255-262.
44. Ahnen DJ, Axell L. (2015) Clinical manifestations and diagnosis of familial adenomatous polyposis. *UpToDate*.
45. Burt RW, Barthel JS, Dunn KB, et al. (2010) NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. *Journal of the National*

- Comprehensive Cancer Network; 8:8.
46. Robson ME, Storm CD, Weitzel J, et al. (2010) American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *Journal of Clinical Oncology*; 28:893.
 47. Burt RW, Cannon JA, David S, et al. (2013) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Colorectal Cancer Screening.
 48. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, et al. (1992) Hamilton SR. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*; 102:1980–1982.
 49. Saurin JC, Pioche M, Rivory J. (2015) Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis patients: medical objectives and technical requirements. *Endoscopy International Open*. 03: E456-E457.
 50. Spigelman AD, Talbot IC, Williams AD et al. (1989) Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 2:783–785.
 51. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, et al. (2002) Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut*; 50:636–641.
 52. Campos, F. (2014) Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: dilemmas and current recommendations. *World Journal of Gastroenterology*; 20(44): 16620-16629.
 53. Warriar SK, Kalady MF. (2012) Familial adenomatous polyposis: challenges and pitfalls of surgical treatment. *Clinical Colon Rectal Surgery*; 25: 83-89.
 54. Ellis, CN. (2008) Colonic adenomatous polyposis syndromes: clinical management. *Clinical Colon Rectal Surgery*; 21: 256-262.
 55. Half E, Bercovich D, Rozen P. (2009) Familial adenomatous polyposis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 4: 22.
 56. Smith KD, Rodriguez-Bigas MA. (2009) Role of surgery in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Surg Oncol Clin N Am*; 18: 705-715.
 57. Sturt NJ, Clark SK. (2006) Current ideas in desmoid tumours. *Family Cancer*; 5: 275-85; discussion 287-8.
 58. Wolthuis AM, Leonard D, Kartheuser A, et al. (2011) Different surgical strategies in the treatment of familial adenomatous polyposis: what's the role

- of the ileorectal anastomosis? *Acta Gastro- enterol Belg*; 74: 435-437.
59. Tudyka VN, Clark SK. (2012) Surgical treatment in familial adenomatous polyposis. *Hellenic Society of Gastroenterology; Annals of Gastroenterology*; 25: 201-206.
 60. Raviram S, Rajan R, Sindhu RS, et al. (2015) Quality of life, social impact and functional outcome following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Indian Society of Gastroenterology. Indian J Gastroenterol*; 26: 81-85.
 61. McNicol F, Kennedy R, Phillips R, et al. (2012) Laparoscopic total colectomy and ileorectal anastomosis (IRA), supported by an enhanced recovery programme in cases of familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis*; 14:458-462.
 62. Bülow S, Bülow C, Vasen H, et al. (2008) Colectomy and ileorectal anastomosis is still an option for selected patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*; 51: 1318-1323.
 63. Vasen HF, Möslin G, Alonso A, et al. (2008) Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*; 57:704-713.
 64. Campos FG, Perez RO, Imperiale AR, et al. (2009) Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: ileorectal anastomosis or restorative proctoclectomy? *Arq Gastroenterol*; 46: 294-299.
 65. Kartheuser A, Stangherlin P, Brandt D, et al. (2006) Restorative Proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. *Familial Cancer*; 5: 241-260.
 66. Becker JM, Stucchi AF. (2004) Proctocolectomy with ileoanal anastomosis. *J Gastrointest Surg*; 8: 376–86.
 67. Shen B. (2016) Problems after restorative proctocolectomy: assessment and therapy. *Wolters Kluwer Health, Inc. Vol. 32: 1.*
 68. Zazos P, Saibil F. (2015) Inflammatory pouch disease: The spectrum of pouchitis. *World Journal of Gastroenterology*; 21(29): 8739-8752.
 69. Cornish JA, Tan E, Teare J, et al. (2007) The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery - a systematic review. *Dis Colon Rectum*; 50:1128-1138.
 70. Hor T, Lefevre JH, Shields C, et al. (2016) Female sexual function and fertility after ileal pouch-anastomosis; *Int J Colorectal Dis*; Published online

DOI: 10.1007/s00384-015-2497-y.

71. Moslein G. (2016) Surgical considerations in FAP-related pouch surgery: could we do better? *Family Cancer*; 15(3):457-66.
72. Ganschow P, Treiber I, Hinz U, et al. (2015) Residual rectal mucosa after stapled vs. Handsewn ileal J-pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis coli (FAP)- a critical issue. *Langenbecks Arch Surg*; 400: 213-219.
73. Walsh LG, Kenny BJ, Bassiouni M, et al. (2016) Cancer arising from the remnant mucosa of the ileoanal anastomosis leading to pouchectomy. *Bmj case rep*; Published online; doi: 10. 1136/bcr-2015-212802.
74. Tarcan O, Turanh S, Guller OC, et al. (2016) The surgical treatment options for familial adenomatous polyposis: a clinic Experience. *Acta Oncologica Turcica*; 2: 68-73.
75. Tajika M, Niwa Y, Bhatia V, et al. (2013) Risk of ileal pouch neoplasms in patients with familial adenomatous polyposis. *World J Gastroenterol*; 19:6774-6783.
76. Ishikawa H, Mutoh M, Suzuki S, et al. (2015) Endoscopic management of familial adenomatous polyposis in patients refusing colectomy. *Endoscopy*; 48: 51-55.
77. Douma KF, Bleiker EM, Aaronson NK et al. (2010) Long-term compliance with endoscopic surveillance for familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis*; 12: 1198 – 1207.
78. Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ, et al. (2005) Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut*; 54:1034–43.
79. Sturt NJ, Clark SK. (2006) Current ideas in desmoid tumours. *Familial Cancer*; 5:275–85.
80. Skapek SX, Ferguson WS, Granowetter L, et al. (2007) Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: results of a Pediatric Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol* ; 25:501–6.
81. Moeslein, G. (2006) Current ideas in desmoid tumours: invited commentary. *Familial Cancer*; 5:287–288.
82. Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H, et al. (2006) MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical

- phenotype. *Int J Cancer*; 119:807–14.
83. Manzano A, Pérez-Segura P. (2012) Colorectal cancer chemo- prevention: is this the future of colorectal cancer prevention? *Sci World J* 2012:327341.
 84. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ et al. (1993) Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenoma- tous polyposis. *N Engl J Med* 328:1313e16.
 85. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. (2006) Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *New Engl J Med* 355(9):873–884.
 86. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, et al. (2002) A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 50:857–860.
 87. Kim B, Giardiello FM. (2011) Chemoprevention in familial adenomatous polyposis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 25: 607–622.
 88. Calviello G, Serini S, Piccioni E. (2007) n-3 polyunsaturated fatty acids and the prevention of colorectal cancer: molecular mechanisms involved. *Curr Med Chem* 14:3059e69.
 89. Ishikawa H, Wakabayashi K, Suzuki S, et al. (2012) Preventive effects of low-dose aspirin on colorectal adenoma growth in patients with familial adenomatous polyposis: double-blind, randomized clinical trial. *Cancer Med* 2(1): 50–56.